

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N° _____

THÈSE

842

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

David GORDON

MASTER OF ARTS (Columbia)

Né le 16 Juillet 1894, à Smorgon (Lithuanie)

LES ANTI-HORMONES

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

David GORDON

MASTER OF ARTS (Columbia)

Né le 16 Juillet 1894, à Smorgon (Lithuanie)

LES ANTI-HORMONES

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1936



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) .	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgic.
BULLIARD	Histologie.	MII J. LEVY.....	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie.
CHEVALIER	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
FEY	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	OBERLING	Anat. pathologique.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgic.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
GAYET	Physiologie.	PORTES	Obstétrique.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.	SENEQUE	Pathologie chirurgic.
HAZARD	Pharmacologie.	TROISIER	Pathol. expérimentale.
HUGUENIN	Anat. pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.	VIGNES	Obstétrique.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgic.
LACOMME	Obstétrique.	Jstin BESANÇON	Hydrologie.
LANTUEJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.	LEROUX	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique Chirurgicale
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	} Clinique obstétricale
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY- RADOT		ECALLE	
SEZARY		GUENIOT	
		LE LORIER	
		LEVY-SOLAL	
		METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

Professeur de Pathologie Générale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse. En témoignage de notre
profonde reconnaissance.*

I. — INTRODUCTION

On sait que l'action de certaines hormones peut être entravée dans l'organisme par la présence d'anti-hormones. La plupart de ces anti-hormones a été artificiellement produite *in vivo* par des injections répétées d'hormones. Ainsi COLLIP et ANDERSON, injectant des cobayes avec la thyroestimuline, ont pu faire apparaître dans le sérum de ces animaux une substance thyrotrope capable de neutraliser *in vivo* la thyroestimuline préhypophysaire.

Pour certains auteurs, les injections répétées chez la femme d'hormone ovarienne amèneraient l'apparition d'une substance antigonadique qui inhiberait l'action du produit injecté.

En 1934, J. B. COLLIP, Chef des Laboratoires de Biochimie de l'Université Mc GILL, à Montréal, Canada, publiait un rapport sur la théorie des anti-hormones et expliquait par elle certains résultats qu'il avait obtenus en étudiant des extraits pituitaires. Cette théorie suppose la présence d'une substance antagoniste et opposée à chaque hormone dans l'organisme normal.

Bien que cette substance antagoniste se trouve chez le sujet normal, elle peut rester indécélable jusqu'au moment où sa quantité excède celle des substances hormonales par lesquelles elle est habituellement équilibrée. Ce contrôle hormonal double est analogue au contrôle dualiste dans le système nerveux (sympathique et parasympathique).

L'anti-hormone est supposée être une véritable substance matérielle et non le résultat d'un rapport antigène-anticorps.

II. — DÉFINITIONS, GÉNÉRALITÉS ET HISTORIQUE

Le terme « hormone » fut à l'origine employé par STARLING (1) pour désigner des principes stimulants comme ceux qui apparaissent dans le duodénum après avoir été traité par des acides. Plus tard, le terme fut étendu à toutes les sécrétions internes. On ne pouvait faire aucune objection à cet élargissement du terme tant que les sécrétions internes ne comprenaient que des hormones excitantes. Mais, quand furent découverts dans l'organisme des agents produisant une dépression ou cessation de fonction, le terme « chalone » fut inventé par SCHAFER (12), pour distinguer les agents qui agissent comme déprimants ou inhibiteurs des facteurs

(1) LANE-CLAYTON, J. E. and STARLING, E. H. : An experimental inquiry into the factors which determine the growth and activity of the mammary gland, *Proc. Roy. Soc., Series B*, 1906, LXXVII, 502-522.

(2) SCHAFER, E. S. : *The Endocrine Organs*, 1924, Longmans, Green and Co., London.

excitants ou hormones proprement dites. Un « chalone » a été défini par Schafer comme produit endocrine qui inhibe ou diminue une activité, en distinction d'une « hormone » qui excite à une activité augmentée.

Par le terme « antacoïdes » SCHAFER désignait toutes les sécrétions internes. Les « hormones » n'étaient que des antacoïdes excitants, tandis que les « chalones » ne comprenaient que des antacoïdes inhibiteurs. A l'heure actuelle, le terme « hormone » est employé pour désigner toutes les sécrétions internes, qu'elles soient excitatrices ou inhibitrices, malgré l'objection logique de SCHAFER.

Bien qu'apparemment, il puisse y avoir une analogie entre les « anti-hormones » et les anciens « chalones » de SCHAFER, la théorie relative au mécanisme de production et à la signification physiologique des premiers, exige un terme tout à fait distinct.

C'est MÖBIUS (3), qui a sans doute le premier apporté la notion d'une substance circulant dans le courant sanguin et neutralisant les effets d'une hormone. Il a trouvé que le sang des moutons thyroïdectomisés neutralise l'action de l'hormone thyroï-

(3) MÖBIUS P. J. : Die Basedowsche Krankheit, 1906, A. HOLDER, Wien.

dienne. L'usine MERCK a offert le sang des animaux thyroïdectomisés, sous une forme de préparation spéciale appelée « antithyroïdine MÖBIUS ». Cette préparation a été employée cliniquement et plusieurs auteurs prétendent avoir de bons résultats dans des cas de goitre exophtalmique. BLUM (4), a été probablement le premier à essayer d'obtenir une substance neutralisant une hormone, en employant une préparation endocrine comme « antigène ». Plus tard, il a répété l'expérience de MÖBIUS dont il a confirmé les résultats sur des animaux thyroïdectomisés, mais il a trouvé des substances inhibitrices de l'hormone thyroïdienne dans le sang des animaux normaux. Cette substance inhibitrice a reçu le nom de « catechin ». Les expériences de BLUM ont été plus tard élargies par LEGIARDI-LAURA, qui a traité des chevaux avec des préparations pituitaires postérieures et a trouvé que le sérum de tels animaux diminuait la glycosurie en beaucoup de cas de diabète (5).

(4) BLUM, F. : Über die antithyroïdalen Eigenschaften des Blutes und des zugrundeliegende Katechin, Schweiz. Med. Wochenschr., 1933, LXIII, 777-781.

(5) a) LEGIARDI-LAURA, C. : Antipituitary serum in arteriosclerosis and diabetes mellitus, N.Y. Med. Jour., 1919, CX, 713.

b) LEGIARDI-LAURA, C. : Antipituitary serum, a bio-

Il prétendait aussi que ce sérum était efficace dans le traitement de l'hypertension (6). Les expériences de cet auteur et celles de BLUM sont difficiles à apprécier en raison du peu de précisions trouvées dans leurs travaux originaux, à propos de la nature de l'antigène employé ou le traitement détaillé des animaux donneurs. Les expériences de KOYANO (7), en 1923 sont sujets à la même critique. Il a injecté des émulsions de la glande pituitaire du bœuf dans le péritoine des lapins mâles et a déclaré que le sérum de ces animaux produisait des modifications histologiques importantes dans l'hypophyse des rats. Il a désigné le sérum ainsi préparé : « le sérum immune spécifique ». En 1924, COTTE (8) a publié une série d'expériences au cours desquelles des extraits d'ovaires d'oiseaux ont été chroniquement injectés à des lapins mâles. Ainsi, un sérum anti-

logical treatment of diabetes, N. Y. Med. Jour., 1923, CXVII, 594-597.

(6) LEGIARDI-LAURA, C. and BRUN, C. J. : Control of hypertension by pituitary serum, Internat. Clinic, 1929, III, 28-33.

(7) KOYANO, T. : Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokio, 1923, XXX, 363.

(8) COTTE, J. : Injection de sérum anti-ovaire à un coq gynandromorphe, C. R. Soc. Biol., 1924, xci, 1252-1254.

ovaire a été obtenu. Ce sérum modifiait la couleur de plumage des coqs à plumes de poules. Cette expérience a été interprétée comme une preuve additionnelle de la théorie de Morgan au sujet de la nature de certaines cellules dans les testicules des coqs à plumes de poules ; cellules dont la fonction est analogue à celle des cellules du corpus luteum. La même année, de JONGH (9), a observé que certaines préparations insuliniques sont moins actives à des doses fortes qu'à des doses comparativement faibles, tandis qu'à des doses très élevées, la même préparation montre une efficacité augmentée. Des considérations mathématiques ont amené cet auteur à interpréter cette courbe doublement pointue comme le résultat d'une substance insulino-inhibitoire super-imposée sur l'effet ordinaire de l'insuline.

Le terme « anti-insuline » a été réservé à cette substance. Une purification plus soigneuse a éliminé l'anti-insuline de la préparation originelle. Des expériences analogues ont fait supposer à NOBEL et PRIESEL (10) que l'anti-insuline se trouve dans des

(9) de JONGH, S. E. : *Biochem. Jr.*, 1924, XVIII, 833.

(10) NOBEL, E. and PRIESEL, R. : *Insulineversuche an Ratten*, *Ztschr. f. d. Ges. exp. Med.*, 1925, XVIII, 1-5.

extraits pancréatiques bruts. MEYER-BISCH (11) et ses collaborateurs, ont observé que la sécrétion pancréatique augmente le sucre sanguin des animaux d'expérience et a conclu que de l'anti-insuline a été excrétée dans le duodénum. L'hyperglycémie primaire que l'on constate après l'administration de l'insuline brute a été aussi attribuée à la présence de l'anti-insuline dans ces préparations non élaborées. (WICHELS, P. and LAUTER, H.) (12). SAHYUN and BLATHERWICK (13), ont constaté que des lapins en régime hydrocarboné fort, chroniquement traités par l'insuline, devenaient « immunes » à cette hormone dont 70 et même 100 unités ne provoquent plus aucune convulsion. Le terme anti-hormone a été aussi employé par WIESE (14). Cet auteur a trouvé que l'extrait testiculaire coagule le liquide folliculaire des vaches nymphomanes, mais n'a pas d'effet sur le liquide folliculaire des vaches

(11) MEYER-BISCH, R. BOCK, D. and WOHLBERG, W. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1928, CXXXVI, 185.

(12) WICHELS, P. and LAUTER, H. : Insulin und Hyperglykämie, Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1932, CLXXII, 613-621.

(13) SAHYUN, M. and BLATHERWICK, N. R. : Pathological response of rabbits to insulin, Jr. Biol. Chem., 1928, LXXIX, 443-460.

(14) WIESE, E. : Ein Beitrag zur Kenntnis der Geschlechtshormone, Berl. tierärzt. Wochenschr., 1928, XLIV, 353.

normales. Ce phénomène a été attribué à la formation d'une anti-hormone chez la vache nymphomane. L'administration de l'extrait testiculaire a l'effet d'augmenter l'activité ovarienne chez le bétail et l'auteur l'a attribué à la production des anti-hormones.

Les premières expériences de BLUM sur la « Catechine » ont excité un intérêt particulier par suite des bons résultats cliniques que beaucoup d'auteurs pouvaient en obtenir. De nombreux travaux ont été publiés plus récemment à propos de préparations analogues d'hormone anti-thyroïde. Ainsi, HERZFELD et FRIEDER (15), ont préparé une « catechine » du sang et cette préparation se vend maintenant sous le nom de « thyronorman ». On attribue à cette substance une action favorable dans le goitre exophtalmique. Il est intéressant de noter à ce propos que BRANOVACKY (16), a montré que le sang des sujets souffrant du goitre exophtalmique, augmente la sensibilité à l'oxygène des rats dans la fa-

(15) HERZFELD, E. and FRIEDER, A. : Über das Katechin (hemmungsstoff) der Schilddrüse und dessen therapeutische Verwendung bei Morbus Basedow Deutsch. Med. Wochnschr., 1933, LIX, 84-86.

(16) BRANOVACKY, M. : Die Neutralisation des Blutserum von Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1926, XXXIX, 593-608.

meuse expérience d'ASCHER et que cet effet est neutralisé par l'administration du sérum sanguin des sujets myxodémateux. ASIMOFF (17), signale que le sérum des moutons thyroïdectomisés, inhibe l'effet de métamorphose chez l'axototl, et GURBER et GESZNER (18) ont constaté que le principe antagoniste à cette métamorphose est dans la fraction euglobuline. Mais, depuis que LEWIT et ses collaborateurs (19) ont pu obtenir des effets analogues avec du sang normal, ils mettent en doute la nature spécifique de tels catechines.

Récemment SÆGESESSER (20), a observé que le sérum des sujets myxodémateux, neutralise la thyroxine dans le test acetonitril de REID-HUNT et ce résultat rappelle l'expérience sus-mentionnée de BRANOVACKY, à propos de la diminution de la sensibilité à l'oxygène. SÆGESESSER déclare que cette substance anti-thyroïde est liposoluble et comme il a constaté

(17) a) ASIMOFF, G. : Zur Biologischen Kontrolle des Antithyrekrins, Arch. f. d. Ges. Physiol., 1926, CCXV, 191-196..

b) ASIMOFF, G. : Med. Biol. Ztschr., 1926, II, 37.

(18) GURBER, E. and GESZNER, O. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1928, CXXIX, 370.

(19) LEWIT, S. G. BERLAND, N. S. and RYWKIN, I. A. : Die Biologische Kontrolle des Antitheroïdins, Ztschr. f. d. Ges. exper. Med., 1930, LXXI, 506-524.

(20) SÆGESESSER, M. : Die Schutzfunktion des Organismus bei Thyreopathie, Klin. Wchschr., 1933, XII, 672.

que le cholestérol exerce un effet analogue, il considère comme possible que l'action soit le résultat d'un antagonisme chimique. Pour compléter l'histoire de l'évolution de la notion des anti-hormones, il faut ajouter que des substances anti-thyroglobulines ont été obtenues (21-22-23) par l'administration de thyro-globuline ; aussi faut-il retenir que ABDERHALDEN a produit et démontré l'existence des anti-ferments spécifiques dans le sang des animaux d'expérience, chroniquement traités par des extraits de glandes endocrines. ABDERHALDEN a appelé les anti-ferments ainsi obtenus « abwehrfermente ».

Que cette théorie soit significative d'un véritable mécanisme physiologique, il apparaîtra plus tard, à la lumière des résultats des recherches ulté-

(21) HICKS, C. S. : Innervation and secretory path. of the thyroid gland, Jr. Physiol., 1926, LXII, 198-202.

(22) a) HEKTOEN, L., and SCHULHOF, R. : Precipitin reaction of thyroglobulin, Jr. Am. Med. Assoc., 1923, LXXX, 386-387.

b) HEKTOEN, L., FOX, H. and SCHULHOF, K. : Specific substance in precipitin reaction of thyro-globulin, Jr. Infect. Dis., 1927, XL, 641-646.

c) HEKTOEN, L., CARLSON, A. J. and SCHULHOF, K. : Further attempts to increase experimentally the hormone output by thyroid gland, Am. Jr. Physiol., 1927, LXXXI, 661-664.

(23) SCHULHOF, K. : Effect of anthyroglobulin on physiological action of thyroglobulin. Am. Jr. Physiol., 1930, XCIII, 175-177.

rieures. Il y a deux ans que cette théorie a été formulée ; un tel intervalle n'est pas long. Mais le travail intensif accompli en ce domaine par COLLIP et ses collaborateurs de Mc GILL et par d'autres ailleurs, a renforcé la validité de cette théorie comme une bonne hypothèse de recherches.

Le travail de COLLIP a démontré que des substances antagonistes (anti-hormones) aux principes thyroïdiques, cétogéniques et au principe de maturité de l'hypophyse antérieure, se trouvent dans le sang des animaux traités par des extraits contenant ces principes et que des substances antagonistes analogues peuvent apparaître spontanément dans le sang de certains malades. Une substance antagoniste spécifique au prolactin du placenta humain existerait également dans l'urine de la femme enceinte.

Bien que LOEB (24) n'ait pu obtenir la preuve de l'existence d'une substance inhibitrice de la thyroïdostimuline chez le cobaye traité par cette substance jusqu'à thyroïdostimulino-résistance, d'autres (25-

(24) LOEB, L. : Mechanisms in development of active resistance to effects of substances stimulating thyroid gland in guinea pig, *Science*, 1934, LXXX, 552-553.

(25) TWOMBLY, G. H. and FERGUSON R. S. : Protective substances in sera of animals injected with anterior pituitary-like hormone of teratoma testis urine, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1934, XXXII, 69-71.

26-27-28), ont confirmé les résultats obtenus par COLLIP et ses collaborateurs en ce qui concerne la démonstration des principes inhibitoires dans le sang des animaux traités pendant longtemps par certaines préparations hormoniques.

ROGOWITCH (29) a noté l'augmentation de la glande pituitaire des chiens et des lapins après thyroïdectomie.

Depuis cette époque, comme résultat de travaux de pionnier de ADLER (30), ALLEN (31), SMITH et SMITH (32), et SPAUL (33), sur des têtards ; d'UH-

(26) MEYER, R. R. and GASTOS, E. L. : Refractoriness to ovarian stimulation in rhesus monkey, *Science*, 1935, LXXXI, 208-210.

(27) EITEL, H. and LOSER, A. : *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*, 1935, CLXXVII, 737.

(28) SCOWEN, E. F. and SPENCE, A. W. : Effect of prolonged administration of acid extracts of anterior pituitary on thyroid gland of guinea pig, *British Med. Jour.*, 1934, II, 805-807.

(29) ROGOWITCH, N. : Die Veränderungen des Hypophyses nach Entfernung der Schilddrüse, *Beith. z. path. Anat. n. s. allg. Path.*, 1888-1889, iv, 453-470.

(30) ADLER, L. : Metamorphosestudien an Batrachierlarven, *Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organ.*, 1914, XXXIX, 21-45.

(31) ALLEN, B. M. : *Biol. Bull. Wood's Hole*, 1919, XXXIX, 21-45.

(32) SMITH, P. E. and SMITH, I. P. : Repair and activation of thyroid in hypophysectomized tadpole by parenteral

LENHUTH et SCHWATZBACH (34), sur des larves de salamandre, de P. E. SMITH (35), et de FOSTER et SMITH (36), sur des rats, et de LOEB (37) et ARON (38), sur le cobaye, le rapport entre la préhypophyse et la glande thyroïde a été complètement démontré. Il est intéressant de noter ici que LOEB a été le premier à produire l'hyperplasie de la glande thyroïde du cobaye et à signaler la probable importance étiologique du principe antehypophysaire dans le goitre exophtalmique. L'hyperplasie thyroïdienne a été produite dans une variété d'animaux en les

administration of fresh anterior lobe of bovine hypophysis, *Jr. Med. Rs.*, 1922, XLIII, 267-283.

(33) SPAUL, E. A. : Activity of anterior lobe pituitary, *Jr. Exper. Biol.*, 1930, VII, 49-87.

(34) UHLENHUTH, E. and SCHWATZBACH, S. : *Anat. Rec.*, 1926, XXXIV, 119.

(35) SMITH, P. E. : Disabilities caused by hypophysectomy and their repair, *Jr. Am. Med. Assoc.*, 1927, LXXXVIII, 158-161.

(36) FOSTER, G. L. and SMITH, P. E. : Hypophysectomy and replacement therapy in relation to basal metabolism and specific dynamic action in rat, *Jr. Am. Med. Assoc.*, 1926, LXXXVII, 2151-2153.

(37) LOEB, L. and BASSETT, R. R. : Comparison of effects of various preparations of anterior pituitary gland on thyroid of guinea pig, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1930, XXVII, 490-492.

(38) ARON, M. : Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye, *C. R. Soc. d. Biol.*, 1929, CII, 682-684.

traitant par un extrait antéhypophysaire et de nombreux auteurs ont fait des commentaires sur le manque de réponse chez les animaux traités ainsi pendant des intervalles de temps variables.

Cet état stimulé de résistance à l'hormone thyroïdienne étudié par COLLIP et ANDERSON (39), en 1934, a donné comme résultat une démonstration nette que le sang de l'animal résistant à l'hormone en question contient une substance antagoniste à l'hormone thyroïdienne. La méthode employée par COLLIP et ANDERSON pour la détection du principe anti-thyroïdienne, est la suivante :

Des animaux hypophysectomisés qui n'ont subi aucun autre traitement, reçoivent deux fois par jour une injection de $0,5 \text{ cm}^3$ - 1 cm^3 de sérum à tester. Le deuxième jour, on commence des injections d'un extrait thyroïdienne étaloné, deux fois par jour. Des animaux de contrôle sont traités d'une manière analogue, mais avec un sérum normal. Les variations du métabolisme sont prises journellement. Si le test est positif, on obtient une inhibi-

(39) a) COLLIP, J. B. and ANDERSON, E. M. : Production of serum inhibitory to thyrotropic hormone, *Lancet*, 1934, 76-78.

b) ANDERSON, E. M. and COLLIP, J. B. : Preparation and properties of antithyrotropic substance, *Lancet*, 1934, 784-786.

tion complète ou presque de l'accroissement du métabolisme tandis que chez les animaux de contrôle cet accroissement est constaté. Ce test est tout à fait applicable à l'étude du sérum des malades et la substance est apparue spontanément et non comme le résultat de l'hypophysothérapie. On a, bien entendu, de nombreux résultats négatifs avec du sérum humain normal.

D'une manière générale, on peut dire que dans tous les cas où nous avons un test biologique spécifique pour une hormone, la même méthode est applicable avec des modifications très légères pour le test des substances antagonistes.

Naturellement on doit être capable de faire la différence entre des substances spécifiquement inhibitoires. Ainsi par exemple, dans le cas de l'insuline, l'existence d'une anti-hormone spécifique dans le sens mentionné ci-dessus n'a pas été démontrée. BLACK (40), collaborateur de COLLIP au laboratoire de Mc GILL, a pourtant réussi à démontrer la réponse hypoglycémique à l'insuline mélangée du sérum normal du diabétique et chauffé pendant une heure ; que cette réponse était considérablement diminuée si le mélange était administré par la voie

(40) BLACK, P. T. : Inactivation of insulin by normal and diabetic blood, *Brit. Jr. Exper. Path.*, 1933, XIV, 318-322.

intra veineuse, la réponse devenait presque normale.

D'une manière semblable, KURTZ a montré que des rats en régime hydrocarboné élevé, sont capables de recevoir quotidiennement des doses croissantes d'insuline jusqu'à 200 unités par jour, sans que l'on puisse obtenir aucun effet hypoglycémique. Ceci a suggéré qu'une tolérance envers l'insuline a été développée, mais on a montré en même temps que des rats de contrôle en régime identique n'ont pas été affectés par 200 unités d'insuline. D'ailleurs dans le cas de l'hormone parathyroïde, PUGSTEN a montré qu'il y a une inhibition non spécifique comme suite aux effets aigus de l'hormone quand elle est administrée à des rats par la voie intrapéritonéale mélangée de sérum sanguin.

Mais chez le chien, aucune action inhibitoire n'a été notée quand l'hormone parathyroïdienne mélangée au sérum sanguin a été injectée par la voie intra-veineuse. Aucun effet inhibitoire n'a été noté non plus, quand des solutions de sérum et d'hormone ont été injectées séparément à des rats, bien que les injections de sérum aient précédé celles de l'hormone de plusieurs jours.

Il est supposé que la méthode la plus satisfaisante, sinon la plus simple, pour démontrer la présence d'une substance spécifique inhibitoire vis-à-vis

d'une hormone, consiste dans le traitement préalable des animaux en expérience par le sérum ou l'extrait du sérum à tester. Cette opération est suivie par l'injection simultanée d'une dose standard de l'hormone et du sérum ou de l'extrait du sérum. Une conséquente inhibition de l'effet de l'hormone par le sérum anti-hormone, l'expérience étant contrôlée d'une manière adéquate, ferait définitivement la preuve de l'existence de la substance antagoniste dans le sérum à tester. Dans quelques circonstances, il est possible de raccourcir le test en mélangeant *in vivo* l'extrait de l'hormone et le sérum à tester ; puis en injectant le mélange ainsi obtenu. Cette méthode est sûre seulement dans les cas où les effets inhibitoires non spécifiques du sérum normal peuvent être éliminés. Pour le moment la seule méthode employée est celle d' « *in vivo* ». Il est hors de doute que, ultérieurement, une variété de méthodes satisfaisantes pour l'étude du rapport hormone anti-hormone dans le sang et le sérum et même dans les organes, sera développée.

L'apparition d'un état de résistance à un extrait d'une hormone quelconque, est le résultat des injections répétées plus ou moins longtemps. Cette résistance est par elle-même une preuve indirecte de l'existence en excès d'une substance antagoniste. Puisqu'un tel état de résistance peut être l'effet d'un

nombre de causes variées, il semble nécessaire dans tous les cas d'une résistance apparente à une hormone quelconque, de démontrer que cette « résistance » est transférable avant que l'on puisse affirmer l'existence d'une véritable condition hyper-anti-hormonale.

III. — QUELQUES FAITS A L'APPUI DE LA THÉORIE ANTI-HORMONALE

A. — *L'Anti-Prolan* :

Il a été démontré que l'injection répétée des hormones gonadotropiques, préparées à partir de la glande pituitaire et du prolan urinaire, fait perdre les effets gonado-stimulants au bout d'un certain temps. Ainsi, après une injection quotidienne prolongée de ces hormones, les ovaires augmentent d'abord de volume, mais cet effet disparaît au bout de quelques semaines et les organes en question reprennent leur volume normal et même sous-normal malgré l'injection continue des hormones gonadotropiques sus-mentionnées. Mais cette perte de sensibilité est limitée seulement à la préparation gonado-tropique primitivement injectée aux animaux. Les animaux devenus insensibles aux greffes pituitaires restent sensibles au prolan urinaire et vice versa. Les vésicules séminales et la prostate des mâles traités continuellement par le prolan urinaire (A. P. L.) ont été montrées à suivre une courbe de

poids, en quelque sorte pareille à celle des ovaires des femelles traitées (41) ;

Il a été aussi trouvé qu'un état de résistance passive peut être provoqué chez les rats femelles prématurés, en les traitant par du sang d'animaux résistants au prolân urinaire ; ces résultats ont été tout récemment confirmés chez le lapin. Nous citons plus bas quelques expériences récentes à propos de la production des sérums inhibitoires vis-à-vis des hormones gonadotropiques de la pituitaire et du prolân urinaire.

On a injecté quotidiennement pendant 35-60 jours, à des rats adultes des doses croissantes de prolân allant de 10 à 40 unités-rat. Leur sang a été recueilli 48 heures après la dernière injection, défibriné et les sérums mélangés. Un test typique consistait en 6 injections sous-cutanées ou intra-péritonéales de 1 cc. du sérum recueilli chez des rats femelles âgés de 21 jours. Pendant les 3 derniers jours du prolân a une dose variant de 2-6 unités-rats par jour a été aussi administrée. Des animaux de contrôle recevaient du prolân seulement ou du

(41) a) COLLIP, J. B. : Placental hormones, *Internat. Clin.*, 1932, IV, 51-70.

b) Mc PHAIL, M. K. : Effect on reproductive organs of rat of prolonged treatment with ovary stimulating substances, *Jr. Physiol.*, 1933, LXXX, 105-112.

sérum de rat normal plus du prolan. Les sécrétions vaginales et les ovaires ont été examinées microscopiquement. On a trouvé que les sérums de 7 rats femelles adultes vierges ayant eu un traitement de prolan pendant 50 jours avec une dose totale de 1.400 unités-rats, inhibaient l'œstrus vaginal et la formation d'un corps jaune chez des rats femelles prématurés traités par 9 unités-rats de prolan urinaire. Les ovaires des donneurs avaient un poids moyen de 48 mg. Les sérums d'un groupe parallèle de 7 femelles traitées d'une façon analogue étaient encore inhibitoires 70 jours après l'arrêt du traitement, le poids des ovaires des donneurs était en moyenne de 39 mg. au bout de cet intervalle.

Dans une autre expérience, un groupe de rats-femelles chroniquement traités par du prolan, on a constaté que la perte de sensibilité au prolan n'empêche pas la conception, mais que la grossesse avait tendance à finir par la mort après résorption du fœtus pendant la deuxième moitié de la gestation. Les sérums de 2 des groupes de femelles enceintes ainsi traitées par le prolan, l'un aux ovaires morts et l'autre aux ovaires vivants, ont été testés et trouvés inhibitoires.

Un autre expérience a porté sur 8 adultes femelles castrées traitées pendant 44 jours par un total de 750 unités-rats de prolan, 10 adultes mâles

normaux traités par 1300 unités-rats de prolan et 10 adultes mâles castrés qui au bout de 32 jours avaient reçu 960 unités-rats de prolan urinaire. Au bout de cette expérience des substances inhibitoires se trouvaient dans les sérums des animaux de cette expérience.

COLLIP suggère aussi le lapin pour la production des sérums inhibitoires. Une bonne technique, est d'injecter des doses quotidiennes ascendantes (100-5000 u-r) par voie intra-veineuse en 2 séries de 5 injections, en séparant chacune par une période de repos de 5 jours, 22 femelles adultes ont été traitées par cette méthode. D'autre part, 3 adultes femelles, 1 adulte femelle châtrée et un adulte mâle, ont été traités par des petites doses (1-100 u-r) quotidiennes pendant 6 mois pour la production de sérums inhibitoires.

Des lapins traités par des doses fortes de prolan urinaire par la méthode qui vient d'être mentionnée, montraient très peu de stimulation gonadique au bout du cinquième jour. Au dixième jour, tous les corps hémorragiques et corps jaunes avaient l'aspect vieilli. Du sang pris dans les 48 heures après le dernier traitement et injecté par doses de 1 cm³ pendant 4 jours à des rats femelles prématurés provoquait de l'œstrus et la formation de corps jaunes. Le sang pris à partir du 4^e jour jusqu'au 10^e

jour après le traitement, s'est montré uniformément et fortement inhibitoire en 9 tests sur le rat prématuré, les doses de test du prolan allant jusqu'à 60 unités-rats. Le sang pris un ou deux mois après le traitement, n'a pas d'effet inhibitoire. Le titre inhibitoire de ces lapins donneurs a été élevé par une série de 5 injections quotidiennes de prolan urinaire.

Comme animal d'expérience pour les substances antagonistes au prolan urinaire, la lapine normale est un animal très commode. Ainsi, 4 lapines vierges adolescentes au-dessus de 1.800 gr. de poids et 4 lapines enceintes multipares isolées ont reçu du prolan en 4 doses intra-veineuses de 25 unités-rats à des intervalles de 12 heures; chaque dose ayant été précédée 2 heures avant par l'injection dans la veine de l'oreille opposée, de 1 c.c. d'anti-prolan de sérum de lapin. 24 heures après la dernière injection, leurs ovaires ne montraient aucune modification en comparaison avec l'état dans lequel on les a trouvées pendant une laparatomie préliminaire immédiatement avant le commencement de l'expérience.

Quatre animaux de contrôle traités par le prolan seulement, montraient tous de nombreux corps hémorragiques de grande taille et quelques corps jaunes apicaux.

Le sérum anti-prolan a un intérêt spécial car BACHMAN a pu montrer que ce sérum contient un vrai anticorps pour une substance de nature protéosique qui contamine la préparation utilisée. La présence de ce vrai anticorps peut être démontrée par la fixation du complément ainsi que par la réaction de précipitine. Mais cet anti-corps n'est nullement une anti-hormone car le corps anti-protéosique persiste dans le sang d'un lapin des semaines après que le sérum a perdu son effet antagoniste physiologique vis-à-vis de l'hormone par suite de la cessation des injections de prolان urinaire.

L'anti-prolan en question est aussi intéressant à ce point de vue, qu'il est une hormone étrangère aux animaux employés pour produire un sérum antagoniste à cet anti-prolan.

On n'a pas encore de preuve directe de la présence d'un anti-prolan chez la femme enceinte. Mais à priori il est justifié de faire une telle hypothèse. De même on suppose que certains cas de toxémie sont dus à un déséquilibre hormonal. Ceci impliquerait non seulement le prolان et l'anti-prolan, mais aussi de vraies hormones pituitaires et même des membres du groupe œstrogénique.

Il y a quelques années, COLLIP s'est intéressé à l'étude des toxémies de la grossesse au point de vue du déséquilibre hormonal, mais il a été contraint

d'abandonner toute attaque sérieuse du problème par manque de lignes de bases nécessaires et caractéristiques du normal. Pour obtenir seulement ces dernières, on avait eu besoin d'un nombre énorme d'animaux et ce qui est plus important encore, d'un développement des méthodes nouvelles permettant des tests plus exacts des hormones en question.

Le travail récent de MARRION et ses collaborateurs (42) par exemple, montre que la plupart des expériences d'estrine faite jusqu'à présent devraient être rejetées, car à peu près tout l'estrine dans l'urine fraîche de grossesse est insoluble et d'un pouvoir estrogénique restreint quand on l'applique à des animaux châtrés.

En d'autres termes, l'estrine en état primitif est combinée avec une substance encore inconnue qui modifie ses caractères physiques et physiologiques. En 1930, COLLIP a décrit une méthode de dissociation du placenta humain en 3 types d'extraits estrogéniques (41-43).

(42) COHEN, S. L., MARRION, G. F., and WATSON, M. : *Lancet*, 1935, 674.

(43) a) COLLIP, J. B., *Placental Hormones*, Jr. Can. Med. Assoc., 1930, XXIII, 631-633.

(b) COLLIP, J. B., BROWN, J. S. L., and THOMSON, D. L. : *Relations of emmenin to other estrogenic hormones*, Jr. Biol. Chem., 1932, XCVII, pp. xvii-xviii.

c) BROWN, J. S. L. : *Chemical and physiological properties of estrogenic hormones*, Can. Jr. Res., 1933, VIII, 180-197.

Une de ces fractions alcool-soluble et éther-soluble a été nettement différenciée de l'estrine telle qu'elle était connue à cette époque et de la substance gonadotrope, le prolactin urinaire. Le principe actif de cet extrait a été caractérisé non seulement par ses propriétés physiques, mais aussi physiologiques. Quelques-unes de ces propriétés montraient une inefficacité relative sur les animaux castrés, en comparaison avec leur effet oestrogénique considérable sur des rats femelles prématurés, ainsi qu'une résistance à la digestion peptique, trypsinique et à l'activité buccale. Plus tard, cette substance oestrogénique a été démontrée dans l'urine de grossesse et la trihydroxyestrone cristalline en a été obtenue seulement après une hydrolyse vigoureuse à l'autoclave a fait l'estrone de l'ester éther soluble (43). L'importance de ces observations a été confirmée et considérablement approfondie par le travail récent de MARRION.

B. — *Le facteur antagoniste à l'hormone
antéhypophysaire de maturité*

Il a été démontré que l'implantation quotidienne de la pituitaire fraîche de rat chez les rats fe-

melles, produit d'abord comme dans le cas du prolan urinaire, l'augmentation des ovaires (42). Au bout de quelques semaines, les ovaires diminuent de volume et bien que sans réaction aux implantations nouvelles de pituitaire, ils réagissent normalement à l'égard du prolan urinaire.

Des extraits du lobe antérieur de porc riche en substance de maturité ont été administrés à des rats pendant des semaines. Par la méthode du traitement préalable de femelles impubères par du sérum prélevé à des rats résistants aux extraits de maturité, la présence dans ce sérum d'une substance antagoniste au principe de maturité a été nettement démontrée.

La technique des tests de sérums pour des substances inhibitrices vis-à-vis des extraits gonadotropiques, est la même que l'on a vu employer pour la démonstration de l'anti-prolan. Une dose standard de $1/4 \text{ cm}^3$ d'extrait alcalin de pituitaire de mouton, $1 \text{ cm}^3 = 0 \text{ gr. } 25$ de lobe antérieur administrée par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 3 jours a été employée. Une telle dose a produit des ovaires de 40 mg. en moyenne chez les animaux de contrôle.

Des rats donneurs de sérum ont été traités pendant 6 à 10 semaines 2 fois par jour, par des doses sous-cutanées de $1/4 \text{ cm}^3$ à 1 cm^3 par le même ex-

trait qui vient d'être mentionné ainsi que par des extraits semblables préparés à partir de pituitaires du porc. Dans ces conditions d'expérience, on a trouvé que le pouvoir anti-maturité du sérum des donneurs, provenant des femelles rats adultes était indépendant de la durée du traitement, mais semblait être parallèle au développement de l'état réfractaire prouvé par la régression éventuelle dans le poids des ovaires des donneurs.

Un groupe de 18 animaux traités pendant 10 semaines était divisible en trois groupes : Un de 8 rats avait des ovaires de 26 mg. en moyenne, le mélange de ce groupe inhibait l'action de l'hormone chez les femelles prématurées de l'expérience. Dans le second groupe de 7 et le troisième de 3 animaux au poids ovarien de 66 mg. et 267 mg. respectivement, les sérums en question manquaient de montrer un pouvoir inhibitoire.

COLLIP a réussi à démontrer la présence d'un principe antagoniste à l'hormone de maturité dans le courant sanguin de certains malades. L'importance clinique d'une constatation positive du facteur anti-maturatif dans le courant sanguin, n'est pas encore tout à fait claire. Le traitement d'un cas pareil par l'hormone pituitaire sexuelle serait évidemment contre indiqué.

C. — *Le principe anti-cétogène*

HOFFMAN et ANSELMINO (44), ainsi que MAGISTRIS (45), ont noté une augmentation de corps acétoniques dans le sang après l'injection d'extraits pituitaires antérieurs. BURN et LING (46), ont trouvé que l'injection d'un extrait alcalin du lobe antérieur de l'hypophyse du bœuf, augmentait considérablement l'acétonurie des rats femelles au régime de beurre filtré. BUTTS, CUTLER et DEUEL (47), ont obtenu des résultats analogues chez des rats des deux sexes tenus à jeun. Récemment, BLACK, COLLIP et THOMPSON (48), faisant usage de la méthode

(44) HOFFMAN, F. and ANSELMINO, K. J. : Das Fettstoffwechselhormone - des hypophysenvorderlappens, Klin. Wchensch., 1931, X, 2383-2386.

(45) MAGISTRIS, H. : Das Fettstoffwechselhormone des hypophysenvorderlappens, Endokrin., 1932, XI, 176-191.

(46) BURN, J. H. and LING, H. W. : Excretion of acetone bodies on fat diet as affected by injection of pituitary (anterior lobe) extract and by pregnancy. Quart. Jr. Pharm. and Pharmacol., 1933, VI, 31-38.

(47) BUTTS, J. S., CUTLER, C. and DEUEL, H. J. : Sexual variation in carbohydrate metabolism, rôle of anterior pituitary in metabolism of diacetic acid, Jr. Biol. Chem., 1934, CV, 45-58.

(48) BLACK, P. T., COLLIP, J. B. and THOMPSON, D. L. : Effect of anterior pituitary extracts on acetone body excretion in rat, Jr. Physiol., 1934, LXXXII, 385-391.

de diète de beurre de BURN et LING et de la méthode de jeûne de BUTTS, CUTLER et DEUEL, ont élargi les découvertes et ont employé des méthodes pour étudier les effets d'un traitement prolongé d'extraits du lobe antérieur, riches en principe cétogène sur l'acétonurie en régime gras ou en diète.

La méthode de jeûne (diète) s'est montrée tellement satisfaisante dans les expériences préliminaires qu'après cela on l'a employée comme routine. Les résultats obtenus dans cette étude étaient très nets. L'acétonurie caractéristique de la diète (régime de jeûne) a été pratiquement abolie. Les animaux rendus résistants, ne montraient aucune acétonurie appréciable, si, tenus en régime de jeûne (diète) on leur a injecté une dose standard d'extrait cétogène.

M. BLACK (49), a montré que les animaux résistants à l'hormone cétogène ne développent pratiquement pas de cétose si on leur donne des doses massives de phlorizine malgré le fait que la glycosurie ordinaire a été obtenue. Les animaux de contrôle montraient au contraire de la cétose extrême et ceux traités par des doses trop fortes moururent. A ce propos, il faut noter que COLLIP, a montré dé-

(49) BLACK, P. T. : Jr. *Physiol.*, 1935, LXXXIV, 15.

finitivement que le principe cétogène est tout à fait distinct des hormones thyroïdiques, adrénotropiques et de celles de croissance.

KUTZ a démontré que des chiens pancréatectomisés recevant suffisamment longtemps des doses convenables d'extrait antéhypophysaire contenant le principe cétogène, pendant une période où les animaux en question sont maintenus en bonne conditions par une thérapeutique insulinique suffisante et un contrôle diététique, peuvent, l'insuline retirée, ne montrer aucune cétonurie appréciable. De tels animaux sont très analogues au « chien de Housay », à savoir, à l'animal hypophysectomisé-pancréatectomisé.

Le rapport récent de LONG et LUCKENS (50), sur le manque d'apparition de cétose chez des chats adrénalino-pancréatectomisés même en cas d'injection d'extrait antéhypophysaire, est d'une importance énorme en ce qui concerne la physiologie du principe cétogène, car cela suggère le fait que ce principe cétogène est une hormone trophique de la glande surrénale. Puisqu'il est maintenant établi

(50) LONG, C. N. H and LUKENS, F. D. W. : Effect of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in cat, Proc. Soc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1935, XXXII, 743-745.

que le principe adrénotropique purifié de l'hypophyse est non-diabétogène dans la préparation de Housay et non cétogène chez le rat à jeun, il est possible qu'il y ait deux hormones trophiques anté-hypophysaires agissant sur la surrénale.

D'autre part, BLACK, dans les laboratoires de Mc GILL, a réussi à obtenir des effets cétogènes notables avec des extraits anté-hypophysaires, non seulement chez des rats hypophysectomisés, chez des rats thyroïdectomisés et chez des rats thyroïdecto-hypophysectomisés, mais aussi chez des rats adrénalectomisés. Puisque le rat peut avoir des petites quantités de tissu cortical accessoire, les résultats positifs de BLACK sur des rats adrénalectomisés traités par de l'extrait cétogène, ne sont pas forcément en contradiction avec les résultats négatifs de LONG et LUKENS sur le chat adrénalectomisé.

La notion du mécanisme de fonctionnement du principe cétogène ne peut que rester forcément vague jusqu'à éclaircissement par de nouveaux travaux plus avancés. C'est pourtant du plus grand intérêt de noter que nous avons la preuve de la présence spontanée dans le sang de plusieurs malades, d'un principe anti-cétogénique. Tout récemment, KUTZ a pu démontrer la substance anti-cétogène en question dans les extraits de certaines urines.

D. — *La substance antagoniste à l'hormone
de croissance*

On a d'abondantes preuves indirectes d'un facteur inhibiteur de la croissance. Des rats hypophysectomisés traités par l'hormone de croissance purifiée, cessent presque invariablement d'y répondre après une période de 5 à 6 semaines. Le sérum d'animaux ainsi traités, a inhibé l'hormone de croissance chez des rats hypophysectomisés n'ayant reçu aucun autre traitement. Malheureusement, les expériences de ce type sont en nombre limité et une série plus étendue d'expériences doit être faite avant qu'une preuve directe de l'existence d'un principe inhibitoire de la croissance puisse être établie définitivement. Des animaux traités par des extraits bruts d'anté-hypophyse ont continué à croître pendant des périodes plutôt longues et la possibilité très intéressante est à envisager que la production des anti-hormones peut être profondément modifiée par le degré de pureté de l'extrait hormonal employé pour le traitement des animaux de l'expérience.

E. — *L'hormone anti-thyréotrope*

C'est l'anti-hormone la plus connue. COLLIP et ANDERSON (51), ont obtenu la production d'une hyperplasie de la glande thyroïde avec augmentation du taux du métabolisme chez un rat blanc normal, un rat hypophysectomisé et chez un cobaye, en utilisant des extraits purifiés anté-hypophysaires contenant l'hormone thyroïdienne. Pourtant, cet effet stimulant de l'hormone ne persiste pas, car en dépit d'injections continues de l'extrait, le taux du métabolisme revient à son niveau normal en deux ou trois semaines. Si les injections sont continuées pendant longtemps, le taux du métabolisme du rat normal peut aller assez bas pour devenir égal à celui de l'animal hypophysectomisé.

(51) J. B. COLLIP and E. M. ANDERSON : The production of a serum inhibitory to the thyrotropic hormone, *Lancet*, 226, p. 76-78, 1934.

TABLE N° I

Effets sur le métabolisme du traitement prolongé de rats normaux par de fortes doses de l'hormone thyroïdienne :

Sexe	Nbre d'animaux	Age d'attaque (jours)	Extrait	Dose quotid.	TAUX DE METABOLISME (variation de pourcentage du métabolisme)												
					J O U R S												
					7	11	14	19	21	22	25	28	30	33	36	37	46
M	4	150	GT 1	2	+ 17	»	+ 14	»	+ 2	»	»	— 18	»	»	»	»	»
M	4	71	GT 2	1	+ 8	»	+ 3	+ 14	»	— 1	— 8	— 17	— 8	— 12	— 8	— 22	— 14
M	4	71	GT 3	4	»	+ 16	— 12	— 8	»	— 17	»	»	»	— 27	»	— 39	— 23
Moyenne.....					+ 13	+ 16	+ 2	+ 3	+ 2	— 9	— 8	— 13	— 8	— 18	— 8	— 29	— 18

Des injections prolongées de l'hormone thyroïdienne produisent un abaissement du taux du métabolisme allant jusqu'au niveau de l'animal hypophysectomisé (la moyenne de 118 rats hypophysectomisés : 26 %).

Dans le tableau I, nous consignons un groupe de 12 rats qui a reçu l'hormone thyroïdienne pendant 46 jours. Au trente-septième jour d'injection, le taux moyen du métabolisme était 29 % au-dessous de la normale. Ceci s'approche du chiffre du taux du métabolisme d'animaux hypophysectomisés déjà trouvé par COLLIP en d'autres expériences. Chez un groupe de 118 rats hypophysectomisés, le taux moyen était —26%. En étudiant la résistance apparente à l'hormone thyroïdienne développée chez des animaux traités comparativement longtemps, on a trouvé que l'augmentation de la quantité de l'hormone thyroïdienne jusqu'à 8 fois la dose usuelle, ne produit aucune élévation du taux du métabolisme.

La transplantation du tissu thyroïde de rats normaux, qu'ils soient jeunes ou adultes à des rats à résistance thyroïdienne, n'a produit aucune modification dans le taux du métabolisme.

L'effet du sérum sanguin de rats à résistance thyroïdienne a été également étudié par COLLIP et NADERSON. On a prélevé du sérum chez des rats qui ont reçu des injections de l'hormone thyroïdienne pendant 6-8 semaines. Des rats hypophysec-

tomisés ont été employés comme animaux d'expérience puisqu'ils sont sensibles à l'hormone thyroïdienne en des quantités si basses, telles que : 0,01 cm³ par jour. Le sérum a été administré à la dose de 1 cm³, deux fois par jour pendant les trois premiers jours. L'hormone thyroïdienne a été administrée quotidiennement pendant l'expérience. Le tableau II montre les effets inhibitoires du sérum sur les variations du taux de 9 rats hypophysectomisés qui ont reçu des quantités d'hormone thyroïdienne jusqu'à 200 fois la dose minima effective. Des extraits salés de foie et de rate provenant de rats à résistance thyroïdienne ont aussi empêché une élévation du métabolisme par l'hormone thyroïdienne. Du sérum de rat et de cheval n'a aucun effet inhibitoire sur l'hormone.

On a testé l'effet inhibitoire de ce sérum sur un petit groupe d'animaux normaux. Le rat et le cobaye n'ont pas donné la réponse usuelle à l'hormone thyroïdienne, après un traitement par le sérum inhibitoire : en effet, le taux de métabolisme montrait une tendance à tomber au-dessous de la normale (voir table III).

A l'heure actuelle, on ne sait rien de ce qui concerne la nature de cet effet inhibitoire.

Les glandes thyroïdes de ces animaux mon-

trent l'hyperplasie caractéristique que l'on voit chez des animaux traités par l'hormone thyroïdienne seule ; d'ailleurs, des rats dont le sang contient la substance inhibitrice, répondent quand même par une élévation brusque quand ils sont nourris par 0 gr. 016 de glande thyroïde desséchée.

Des recherches plus avancées en ce domaine, montrent que l'on peut obtenir des substances inhibitrices d'autres hormones de l'antéhypophyse.

SUR L'HORMONE THYRÉOTROPIQUE

POURCENTAGE DE VARIATION DU METABOLISME
JOURS

Quantité totale
de Sérum (cm³)
Hormone
thyroéotrop.
Extrait
Animaux hypo-
physéctomisés

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	GT3	0,2	7	-3	+3	+5									
2	GT3	0,2	7	-9	+3	-8									
3	GT3	2,0	7												
4	GT3	2,0	7												
5	GT2	1,0	3,5	+15	+9	0	-12	-17	+2	-33	-13	-19			
6	GT2	1,0	3,5	+7	-1	0	+11	+14	+14	+14	+19	+27			
7	GT2	1,0	3,5	-14	-24	-18			+4	+1	+11	+15			
8	GT2	2,0	3,75		0	+1									
9	GT2	2,0	3,75		-4	-21	0	+7							

EXPERIMENTAL

Sérum de rats à
résistance
thyroéotropique
Extrait de foie
et de rate des
rats à résis-
ce thyroéotropique

10	GT3	2,0	12 cm ³		-16	-23	-34		-32						
11	GT3	2,0	salin		-27	-5	-17		-21	-8					

CONTROLE:
Sérum de rats
normaux

1	GT3	2,0	7		+4	+6	+13	-6	+30	+15					
2	GT2	2,0	3,5	+30	+15	+21	+22	+14	0	+20					
3	GT3	2,0	7		-28	+20	+24								
4	GT3	2,0	7			+42	+13	+37	+33	+23	+28				
5	GT3	2,0	7			0	+32	+36	+42	+30	+30				

CONTROLE:
Sérum normal
de cheval

	GT3	0,2	7	+31	+57	+45									
--	-----	-----	---	-----	-----	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CONTROLE:
(pas de sérum)
moy. de 7 rats

	GT2	1,0	0	+31	+45	+33	+30	+30	+29	+27		+38		+27	+66
--	-----	-----	---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	-----	--	-----	-----

Cette table montre l'influence inhibitoire du sérum de rats à résistance thyroéotropique sur l'hormone thyroéotropique, essayé sur le rat hypophysectomisé. 0,01 cm³ d'extrait thyroéotropique 2 fois par jour augmente le taux du métabolisme d'un animal hypophysectomisé de 20 % au bout du troisième jour. La quantité totale de sérum a été donnée pendant les premiers jours de l'expérience.

TABLE III

L'EFFET DU SÉRUM DES RATS A RÉSISTANCE THYRÉOTROPIQUE SUR LES ANIMAUX NORMAUX

		Hormone thyroïdienne		POURCENTAGE DE VARIATION DE METABOLISME JOURS										
		Extrait (cm ³)	Dose quoti- dienne (cm ³)	Quantité totale de sérum (cm ³)										
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<i>Expérimental :</i>														
De rats adultes rece- vant du sérum	1	GT ₁	1,0	9	»	-24	-10	-8	-17	-19	-23	-16	»	
	2	GT ₂	1,0	9	»	-12	+3	+5	-6	-9	+9	-7	»	
<i>Contrôle :</i>														
De rats adultes sans sé- rum (moyenne : 15)		GT	1,0	»	»	»	»	+25	+18	»	+27	»	+8	
De rats de contrôle, sans injection (moyenne: 4)		»	»	»	»	»	»	+8	-2	»	+6	»	+11	
<i>Expérimental :</i>														
De cobayes prépu- bères recevant du sé- rum	1	GT ₂	1,0	4	+12	+13	-18	-24	-32	»	»	»	»	
	2	GT ₂	1,0	4	+9	+13	-4	+10	+13	-1	+19	+16	+5	
<i>Contrôle :</i>														
De cobayes prépu- bères sans sérum (moy.: 8)		GT	2,0	»	»	+13	+21	+29	+21	+28	+41	»	+27	
Des cobayes de contrôle ne recevant pas d'in- jection (moyenne : 3)		»	»	»	»	»	»	+7	»	»	+4	»	+14	

Il est évident que le sérum des rats à résistance thyroïdienne inhibe l'action de l'hormone thyroïdienne chez les rats et cobayes normaux. La quantité totale de sérum était donnée pendant les premiers trois jours de l'expérience.

IV. — LIEU DE PRODUCTION DES ANTI-HORMONES

On n'a aucune preuve directe à propos de la source des substances antagonistes produites chez les animaux traités pendant longtemps par des principes anté-hypophysaires. ANDERSON E. M. et COLLIP (52), ont démontré le développement d'un état réfractaire à l'hormone thyroïdienne chez des rats hypophysectomisés. La substance anti-thyroïdienne était démontrée chez un chien thyroïdectomisé après plusieurs semaines de traitement par cette hormone. Des rats et des lapins châtrés ont été employés avec succès pour produire des sérums anti-prolan. Il semblerait donc, que l'organe visé puisse être exclu comme jouant un rôle essentiel dans la production de l'hormone antagoniste.

D'autre part, il y a la preuve que les principes antagonistes peuvent être trouvés dans la même

(52) ANDERSON, E. M. and COLLIP, J. B. : Studies on physiology of thyrotropic hormone of anterior pituitary, Jr. *Physiol.*, 1934, LXXXIII, 11-25.

glande. RIDDLE (53), a récemment démontré que la prolactine purifiée est nettement antagoniste au gonad, et nous trouvons que la prolactine a un effet inhibitoire sur l'action d'un extrait d'hormone de maturité chez le rat. Il est impossible d'affirmer si des effets antagonistes de ce genre sont du même ordre que les effets des anti-hormones.

(53) BATES, R. W., LAHR, E. L. and RIDDLE, O. : Grass action of prolactin and follicle stimulating hormone on mature ovary and accessories of fowl, Am. Jr. Physiol., 1935, CXI, 362.

CONCLUSION

Des expériences citées plus haut, nous concluons que :

1° L'administration répétée d'extraits gonadotropiques hypophysaires ou d'urine de grossesse, entraîne la formation de substances inhibitoires à leur action et une résistance passive à ces deux hormones peut être produite par l'administration de sérum obtenu chez des animaux auxquels on injectait chroniquement ces substances gonadotropiques.

2° Bien que la preuve expérimentale citée plus haut, offre un appui sérieux à la théorie des anti-hormones, on peut donner d'autres interprétations aux résultats obtenus. Les extraits variés employés pour démontrer la production de substances antagonistes, contiennent des matières d'une nature protéinique, ainsi il y aurait toujours la possibilité d'une vraie réponse antigène-anticorps chez les individus traités. Mais cette dernière possibilité, ne peut offrir d'explication adéquate pour les réponses anti-hormonales observées, pour les raisons suivantes :

a) Les travaux de BACHMAN, sur le serum anti-prolan, ont montré que l'effet anti-hormonal n'est pas parallèle à l'anti-corps contenu.

b) Des rats ont été rendus résistants à l'hormone de maturité d'hypophyse de rat, par l'implantation continuelle de l'hypophyse de rat.

c) Des rats devenus résistants au principe céto-génique par une longue période d'injections quotidiennes d'un extrait anté-hypophysaire de bœuf, ont été montrés par P. BLACK résistant également à l'extrait céto-génique anté-hypophysaire de mouton ou de porc.

d) Il y a apparition spontanée dans le sérum de certains individus, d'une substance capable d'inhiber un principe anté-hypophysaire. Ainsi, l'inhibition positive du principe de maturité, du principe thyroïdique et du principe céto-génique a été observée.

3° Du fait que la recherche approfondie a jusqu'à présent échoué à fournir une preuve définitive de l'existence de substances antagonistes à l'œstrine, à l'hormone parathyroïde et à l'insuline, il est possible que la théorie d'anti-hormones devrait être appliquée seulement à des principes tropiques.

4° Il faut aussi retenir qu'un état de résistance à une certaine hormone peut être dû à une condition purement locale et pas nécessairement à la présence en des quantités anormales d'une anti-hormone ou à une substance spécifique. Ainsi il est maintenant bien établi que les ovaires de très jeunes animaux sont sans résistance à l'hormone de maturité anté-hypophysaire. Certains états hypo ou hyper glandulaires peuvent être dûs à une capacité diminuée ou augmentée de la glande en question, de répondre au principe spécifique qui l'influe normalement.

5° Quant à la valeur thérapeutique de la théorie d'hormones, la découverte de ces substances promet un enrichissement considérable en ressources de diagnostics. Si pour chaque hormone, il y avait une anti-hormone protective, on devrait pouvoir les isoler et ainsi établir un système direct de titration. Il serait théoriquement possible, et peut-être pratique, de déterminer pour chaque individu, son état endocrine précis.

Dans le traitement de désordres gynécologique variés avec estrine, la production possible d'une anti-hormone, expliquerait peut-être l'état réfractaire de l'organisme à une thérapeutique endocrine continue.

A ce propos, on est amené à la considération d'une autre complication intrinsèque de l'endocrinologie. Si les anti-hormones existent, n'importe quelle endocrinothérapie est susceptible de deux explications. Prenons le phénomène d'hypothyroïdisme par exemple : Il peut être dû comme on le supposait jusqu'à maintenant à une production diminuée de thyroxine ou d'autre part, à une production excessive d'hormone anti-thyroïde. Heureusement, les deux possibilités se prêteraient à une reconnaissance relativement simple par l'épreuve du traitement.

Si le titre de thyroxine était bas, le malade répondrait très nettement à une médication à dose faible ; si le titre de l'anti-hormone était haut, le seuil de sensibilité à la thyroxine serait élevé d'une manière correspondante. Ceci est le principe de COLLIP, de la réponse inverse.

Avec la découverte d'une substance qui serait inhibitoire des réponses métaboliques de l'hormone thyroïdienne, un nouveau traitement médical de l'hyperthyroïdisme s'offre peut-être au praticien.

Vu : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président,*
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ADLER L. — Metamorphosestudien an Batrachierlarven, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Org. 1914, XXXIX, 21-45.
- ALLEN, B.M. — Biol. Bull., Wood's Hole, 1919, XXXIX, 21-45.
- ANDERSON, E. M. and COLLIP, J. B. — Studies in physiology of thyreotropic hormone of anterior pituitary, Jr. Physiol., 1934, LXXXII, 11-25.
— Preparation and properties of antithyreotropic substance, Laneet, 1934, 784-786.
- ARON, M. — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. C. R. 68c. Biol., 1929, CII, 682-684.
- ASIMOFF, G. — Zur Biologischen Kontrolle des Antithyrekrins, Arch. f. d. Ges. Physiol., 1926, CCXV, 191-196.
— Med. Biol. Ztschr., 1926, II, 37.
- BACHMAN, C., COLLIP, J. B. and SEYLE, H. — Antigonadotropic substances, Proc.Soc.Exper. Biol. and Med., 1934, XXXII, 544-547.
- BATES, R.W., LAHR, E.L. and RIDDLE, O. — Grass action of prolactin and follicle stimulating hormones on mature ovary and accessories of fowl, Am. Jr. Physiol., 1935, CXI, 362.
- BLACK, P.T. — Jr. Physiol., 1935, LXXXIV, 15.
— Inactivation of insulin by normal and diabetic blood, Brit. Jr. Exper. Path., 1933 XIV, 318-322.
- BLACK, P.T., COLLIP, J.B. and THOMSON, D.L. — Effect of anterior pituitary extracts on acetone body excretion in rat, Jr. Physiol., 1934, LXXXII, 385-391.

- BLUM, F. — Über die antithyroïdalen Eigenschaften des Blutes und des zugrundeliegende Katechin, Schweitz. Med. Wochenschr., 1933, LXXIII, 777-781.
- BRANOVACKY, M. — Die Neutralisation des Blutserum von Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1926, XXXIX, 593-608.
- BROWN, J.S.L. — Chemical and physiological properties of estrogenic hormones, Can. Jr. Res., 1933, VIII, 180-197.
- BURN, J.H. and LING, H.W. — Excretion of acetone bodies on fat diet as affected by injection of pituitary (anterior lobe) extract and by pregnancy, Quart. Jr. Pharm. and Pharmacol., 1933, VI, 31-38.
- BUTTS, J.S., CUTLER, C. and DENEL, H.J. — Sexual variation in carbohydrate metabolism, role of anterior pituitary in metabolism of diacetic acid, Jr. Biol. Chem., 1934, CV, 45-58.
- COLLIP, J.B. — Recent studies of anti-hormones, Ann. Int. Med., 1935, 161.
- Placental hormones, Internat. Clin., 1932, IV, 51-70.
- Placental hormones, Jr. Can. Med. Assoc., 1930, XXIII, 631-633.
- COLLIP, J.B., and ANDERSON, E.M. — Production of serum inhibitory to thyreotropic hormone, Lancet, 1934, 76-78.
- COLLIP, J.B., BROWN, J.S.L., and THOMSON, D.L. — Relations of emmenin to other estrogenic hormones, Jr. Biol. Chem., 1932, XCVII, pp. XVII-XVIII.
- COHEN, S.L., MARRION, C.F., and WATSON, M. — Lancet, 1935, 674.
- COTTE J. — Injection de sérum anti-ovaire à un coq gyan-dromorphe, C.R. Soc. Biol., 1924, XCI, 1253-1254.
- DE JONGH, S.E. — Biochem. Jr., 1924, XVIII, 833.
- DURUT, LAGARDE, J. et BREGON. — Sur la présence dans les urines de certaines femmes d'une substance antagoniste des hormones oestrales. C.R. Soc. Biol., séance du 30 février, 1935.

- EITEL, H. and LAESER, A. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1935, CLXXVII, 737.
- ENGEL, B. — Hormones opposées et glande pinéale, Klinische Wochenschrift, 1935, p. 370.
- FOSTER, G.L. and SMITH, P.E. — Hypophysectomy and replacement therapy in relation to basal metabolism and specific dynamic action in rat, Jr. Am. Med. Assoc., 1926, LXXXVII, 2151-2153.
- GURBER, E. and GESNER, O. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1928, CXXIX, 370.
- HEKTOEN, L. and SCHULHOF, R. — Precipitin reaction of thyroglobulin, Jr. Am. Med. Assoc., 1923, LXXX, 386-387.
- HEKTOEN, L., FOX, H. and SCHULHOF, K. — Specific substance in precipitin reaction of tyro-globulin, Jr. Infect. Dis., 1927, XL, 641-646.
- HEKTOEN, L., CARLSON, A.J. and SCHULHOF, K. — Further attempts to increase experimentally the hormone output by thyroid gland, Am. Jr. Physiol., 1927, LXXXI, 661-664.
- HERZFELD, E. and FRIEDEG, A. — Über das Katechin (hemungsstoff) der Schilddrüse und dessen therapeutische Verwendung bei Morbus Basedow, Deutsch. Med. Wochenschr., 1933, LIX, 84-86.
- HICKS, C.S. — Innervation and secretory pathology of the thyroid gland, Jr. Physiol., 1926, LXII, 198-202.
- HOFFMAN, F. and ANSELMINO, K.J. — Das Fettstoff-Wechselhormone des hypophysenvorderlappens, Klin. Wochenschr., 1931, X, 2383-2386.
- KOYANO, T. — Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokio, 1923, XXX, 363.
- LANE-CLAYTON, J.E. and STARLING, E.H. — An experimental inquiry into the factors which determine the growth and activity of the mammary gland, Proc. Roy. Soc., Series B, 1906, LXXVII, 502-522.

- LEGIARDI-LAURA, C. and BRUN, C.J. — Control of hypertension by pituitary serum, *Internat. Clin.*, 1929, III, 28-33.
- LEGIARDI-LAURA, C. — Antipituitary serum in arterio-sclerosis and diabetes mellitus, *N.Y. Med. Jour.*, 1919, CX, 713.
— Antipituitary serum, a biological treatment of diabetes, *N.Y. Med. Jour.*, 1923, CXVII, 594-597.
- LOEB, L. — Mechanisms in development of active resistance to effects of substances stimulating thyroid gland in guinea pig, *Science*, 1934, LXXX, 552-553.
- LOEB, L. and BASSETT, R.R. — Comparison of effects of various preparations of anterior pituitary gland on thyroid of guinea pig, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1930, XXVII, 490-492.
- LEWIS, S.G., BERLAND, N.S. and RYWKIN, I.A. — Die Biologische Kontrolle des Antithyroidins, *Ztschr. f. d. Ges. exper. Med.*, 1930, LXXI, 506-524.
- LONG, C.N.H. and LUKENS, F.D.W. — Effect of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in cat, *Proc. Exper. Biol. and Med.*, 1935, XXXII, 743-745.
- MAGISTRIS, H. — Das Fettstoffwechselhormon des hypophysenvorderlappens, *Endokrin*, 1932, XI, 176-191.
- MARTIUS, Th. — Sur la question des anti-hormones, *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 8 février, 1935.
- Mc PHAIL, M.K. — Effect on reproductive organs of rat of prolonged treatment with ovary stimulating substances, *Jr. Physiol.*, 1933, LXXX, 105-112.
- MEYER, R.R. and GASTOS, E.L. — Refractoriness to ovarian stimulation in rhesus monkey, *Science*, 1935, LXXXI, 208-210.
- MEYER-BISCH, R., BOCK, D. and WOHLLENBERG, W. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1928, CXXXVI, 185.
- MÖBIUS, P.J. — Die Basedowsche Krankheit, 1906, A. Holder, Wien.
- NOBEL, E. and PRIESEL, R. — Insulinversuche an Ratten, *Ztschr. f. d. Ges. exp. Med.*, 1925, XLVIII, 1-5.

- ROGOWITCH, N. — Die Veränderungen des Hypophyses nach Entfernung der Schilddrüse, Beith. z. path. Anat., N.S. allg. Path., 1888-1889, IV, 453-470.
- SAHYUN, M. and BLATHERWICK, N.R. — Pathological response of rabbits to insulin, Jr. Biol. Chem., 1928, LXXIX, 443-460.
- SAEGESSER, M. — Die Schutzfunktion des Organismus bei Thyreopathie, Klin. Wehnschr., 1933, XII, 672.
- SCHULHOF, K. — Effects de antithyroglobulin on physiological action of thyroglobulin, Am. Jr. Physiol., 1930, XCIII, 175-177.
- SCHAFER, E.S. — The Endocrine Organs, 1924, Longmans, Green and Co., London.
- SCOWEN, E.F. and SPENCE, A.W. — Effects of prolonged administration of acid extracts of anterior pituitary on thyroid gland of guinea pig, British Med. Jour., 1930, II, 805-807.
- SMITH, P.E. and SMITH, I.P. — Repair and activation of thyroid in hypophysectomized tadpole by parenteral administration of fresh anterior lobe of bovine hypophysis, Jr. Med. Rs., 1922, XLIII, 267-283.
- SMITH, P.E. — Disabilities caused by hypophysectomy and their repair, Jr. Am. Med. Assoc., 1927, LXXXIII, 158-161.
- SPAUL, E.A. — Activity of anterior lobe pituitary, Jr. Exper. Biol., 1930, VII, 49-87.
- TWOMBLY, G.H. and FERGUSON, R.S. — Protective substances in sera of animals inected with anterior pituitary-like hormone of teratoma tertis urine, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1934, XXXII, 69-71.
- WICHELS, P. and LAUTER, H. — Insulin und hyperglykämie, Deutsch. Arch. f. lin. Med., 1932, CLXXII, 613-621.
- WIESE, E. — Ein Beitrag zur Kenntnis des Geschlechtz-hormone, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1928, XLIV, 353.

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION	9
II. — DEFINITION, GENERALITÉS ET HISTORIQUE..	11
III. — QUELQUES FAITS A L'APPUI DE LA THÉORIE ANTI-HORMONALE	29
A) L'Anti-Prolan	29
B) Le Facteur Antagoniste à l'Hormone anté- hypophysaire de Maturité.....	36
C) Le Principe Anti-Cétogène.....	39
D) La Substance Antagoniste à l'Hormone de Croissance	43
E) L'Hormone Antithyréotrope	44
IV. — LIEU DE PRODUCTION DES ANTI-HORMONES	51
V. — CONCLUSION	53
VI. — INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	57

